

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



27 APR 2004

PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 103 31 750.3

Anmeldetag: 14. Juli 2003

Anmelder/Inhaber: KeyNeurotek AG, 39120 Magdeburg/DE

Bezeichnung: Verwendung der Hydrierungsprodukte von Weihrauch (Olibanum) zur Prophylaxe und/oder Behandlung von zerebraler Ischämie, Schädel/Hirntrauma und/oder Alzheimer-Krankheit

IPC: A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 26. März 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Kahle

LEDERER & KELLER

Patentanwälte - European Patent Attorneys
European Trademark Attorneys

DR. A. VAN DER WERTH
(1934 - 1974)

DR. FRANZ LEDERER
Dipl.-Chem.

DR. GÜNTHER KELLER
Dipl.-Biol.

DR. MICHAEL BEST
Dipl.-Chem.

DR. STEPHAN TEIPEL
Dipl.-Chem.

80538 MÜNCHEN
Prinzregentenstraße 16
Telefon (089) 21 23 99 0
Telefax (089) 21 23 99 22
E-Mail info@lederer-keller.de

14.07.2003
L/Ze/Me

KeyNeurotek AG
Leipziger Str. 44
ZENIT-Technologiepark
D-39120 Magdeburg

Verwendung der Hydrierungsprodukte von Weihrauch (Olibanum) zur Prophylaxe und/oder Behandlung von zerebraler Ischämie, Schädel/Hirntrauma und/oder Alzheimer-Krankheit

Die Erfindung betrifft eine neuartige Verwendung der Hydrierungsprodukte von Weihrauch (Olibanum), dessen hydrierten Inhaltsstoffen sowie physiologisch annehmbaren Salzen und Derivaten davon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von zerebraler Ischämie, Schädel/Hirntrauma und/oder Alzheimer-Krankheit.

Als Ischämie wird die Unterbrechung der Blutversorgung von Zellen, Geweben oder Organen bezeichnet. Diese Situation ist insbesondere dann kritisch, wenn eine kontinuierliche Versorgung mit Sauerstoff und/oder Nährstoffen (z.B. Glucose) notwendig ist. Dies gilt insbesondere für das zentrale Nervensystem (ZNS), da gerade Nervenzellen extrem empfindlich auf eine Unterbrechung der Sauerstoff- und Glucoseversorgung reagieren. Bereits eine kurzzeitige Ischämie, z.B. infolge eines Schlaganfalls, führt zum neuronalen Zelltod in den betroffenen Hirnarealen.

Die zellulären Mechanismen Ischämie-bedingter Schädigungsprozesse sind vielschichtig und in ihrer Komplexität bisher nur ungenügend verstanden. Daher sind wirkungsvolle Maßnahmen zur Prävention und Therapie problematisch.

Unter Schädel/Hirntrauma versteht man eine kombinierte Verletzung von Kopfschale, Schädel und Hirn, wobei die äußere Bedeckung unter Umständen intakt bleibt. Allgemein wird zwischen offenem Schädel/Hirntrauma und gedecktem Schädel/Hirntrauma unterschieden, wobei bei einem offenen Schädel/Hirntrauma die Dura zerstört ist, so daß Liquor und/oder Hirnsubstanz austritt. Hiervon unterschieden wird das stumpfe oder gedeckte Hirntrauma, bei dem die Dura nicht zerstört wird.

Die mit einem Schädel/Hirntrauma verbundenen Verletzungen des Schädels und/oder des Gehirns führen zu einer intrakraniellen Druckerhöhung und damit zu einer Schädigung verschiedener Hirnareale. Derart indizierte neuronale Schädigungsprozesse können kognitive, physische und psychische Eigenschaften des Patienten beeinflussen, wobei die zellulären Mechanismen traumatischer Schädigungsprozesse vielschichtig sind und in ihrer Komplexität bisher nur ungenügend verstanden werden.

Es sind zwar verschiedene Behandlungsmethoden bei zerebraler Ischämie oder Schädel/Hirntrauma bekannt, es besteht jedoch ein erheblicher Bedarf nach einer Behandlungsmethode, die insbesondere das Absterben von Nervenzellen bzw. im Falle eines Schädel/Hirntraumas insbesondere das Auftreten von Trauma-induzierten Läsionen verhindert.

Die Alzheimer-Krankheit ist eine Degenerationskrankheit mit morphologischen und biochemischen Veränderungen von Gehirnarealen. Sie stellt eine fortschreitende Großhirnrindenatrophie mit senilen Plaques, Degeneration von Neurofibrillen und kongophiler Angiopathie dar. Die Symptome der Alzheimer-Krankheit sind unter anderen Desorientiertheit mit Störungen kognitiver Fähigkeiten, Gedächtnisschwund, totale Regression bis zur Demenz. Biochemisch ist unter anderen eine Störung des kortikalen cholinergen Systems mit einer Verminderung der Cholin-acetylase (reduzierte Acetylcholinsynthese) nachweisbar.

Die Ursachen für die Entstehung der Alzheimer-Krankheit sind unklar, diskutiert werden vor allem genetische, metabolische oder sogar „Slow-virus-infections“. Bisher stehen keine gezielt wirkenden Therapeutika zur Verfügung. Die therapeutischen Möglichkeiten

erstrecken sich v.a. auf die Linderung krankheitsbedingter Symptome. Zur Behandlung von Alzheimer-Krankheit wird beispielsweise der Cholinesterase-Hemmstoff Tacrin eingesetzt, der die kognitiven Leistungen verbessern soll. Eine Therapie mit diesem Wirkstoff ist jedoch wegen seiner geringen Ansprechrate und seinen starken Nebenwirkungen bei Langzeittherapie unbefriedigend. Es besteht deshalb ein starker Bedarf nach einer Behandlungsmethode, die zumindest das Fortschreiten der Hirnatrophie bei Alzheimer-Patienten verzögert. Weiterhin besteht ein Bedarf nach einem Arzneimittel, dessen Wirkstoff eine hohe Verfügbarkeit am Zielorgan (Gehirn) aufweist und hierbei vor allem bei der Langzeittherapie gut verträglich ist.

Die Verwendung von Weihrauch ist bereits in der Volksmedizin zur Behandlung verschiedenster Krankheiten, insbesondere von Entzündungen und von Rheumatismus, bekannt, vor allem in der fernöstlichen Volksmedizin.

Unter Weihrauch oder Olibanum wird ein Gummiharz verstanden, das aus der Rinde der in Arabien und Somalia beheimateten Bäume *Boswellia carteri*, *Boswellia serrata* und anderen Arten erhalten werden kann. In dem Harz sind in der Regel 5 bis 9% des Olibanumöls (oder Weihrauchöls), 15 bis 16% Harzsäuren, 25 bis 30% etherunlösliche Verbindungen und 45 bis 55% etherlösliche Verbindungen enthalten, insbesondere die triterpenoiden Boswellinsäuren, hauptsächlich β -Boswellinsäure. Boswellinsäure wird in der Literatur häufig auch als Boswelliasäure bezeichnet.

Unter Weihrauch oder Olibanum wird auch eine Mischung der Harze der Balsambaumgewächse *Boswellia sacra* (Südarabien), *Boswellia carteri* und *Boswellia frereana* (beide Somalia) verstanden. Dem gegenüber wird der indische Weihrauch („Salai Guggal“) aus Extrakten des Harzes von *Boswellia serrata* (Indien) gewonnen. Bei Salai Guggal handelt es sich um ein pflanzliches Vielstoffgemisch. Es enthält ätherische Öle (verschiedene Mono-, Di- und Sesquiterpene), Schleime (u.a. Galaktose, Arabinose, Mannose, Xylose) und die, nach heutigem Wissensstand pharmakologisch wirksamen Harzstoffe (pentazyklische und tetrazyklische Triterpene, Boswellinsäuren bzw. Tirucallensäuren). Nach Extraktion mit lipophilen Lösungsmitteln nach speziellen Verfahren (s. u.) wird ein sog. „standardisierter indischer Weihrauchtrockenextrakt“ erhalten.

Pardhy & Bhattacharyya berichten in Ind. J. Chem., 16 b: 176-178, 1978, daß *Boswellia serrata* im wesentlichen die folgenden Inhaltsstoffe enthält: β -Boswellinsäure, Acetyl- β -

boswellinsäure, Acetyl-11-keto- β -boswellinsäure, 11-Keto- β -Boswellinsäure und zu geringeren Anteilen α - und β -Boswellinsäure sowie die Tirucallensäuren.

In neuerer Zeit wurden mehrere medizinische Anwendungen für Weihrauch oder Weihrauchextrakt und insbesondere für Boswellinsäure und deren Derivate gefunden.

So berichten die DE-A 42 01 903 und die dazu äquivalente EP-A 552 657, daß reine Boswellinsäure, deren physiologisch annehmbare Salze, Derivate davon und Salze der Derivate oder eine Boswellinsäure-enhaltende pflanzliche Zubereitung Entzündungsvorgänge bekämpfen können, die durch gesteigerte Leukotrienbildung hervorgerufen werden. Daher schlagen diese Druckschriften vor die Verbindungen insbesondere zur Behandlung von entzündlichen Gelenkerkrankungen, epidermalen Läsionen, allergischem und chronischem Asthma, Endotoxinschock, entzündlichen Darmerkrankungen und chronischer Hepatitis zu verwenden.

Die WO 90/01937 offenbart, daß α -Boswellinsäureacetat und β -Boswellinsäureacetat und deren Analoge Topoisomerase-I und Topoisomerase-II hemmen. Daher schlägt diese Druckschrift vor, die Verbindungen zur Behandlung von verschiedenen Krebsarten einzusetzen.

Die WO 97/07796 verwendet Boswelliasäure, ein physiologisch annehmbares Salz, ein Derivat, ein Salz des Derivats oder eine Boswelliasäure-enhaltende pflanzliche Zubereitung für die Prophylaxe und/oder die Bekämpfung von Krankheiten, die durch gesteigerte Leukozytenelastase- oder Plasminaktivität hervorgerufen werden. Daher schlägt diese Druckschrift vor die Verbindungen bei der Behandlung von Krankheiten wie beispielsweise Lungenemphysem, akutes Atemnotsyndrom, Schocklunge, zystische Fibrose, chronische Bronchitis, Glomerulonephritis und rheumatische Arthritis sowie ferner zur Hemmung des Wachstums und Metastasenbildung vieler Krebsarten einzusetzen.

Die WO 02/15916 und die prioritätsbegründende DE-A 100 41 217 offenbaren Didyroboswelliasäuren, physiologisch annehmbare Salze davon sowie hydrierte Extrakte aus Boswellia. Sie schlagen vor diese Verbindungen zur prophylaktischen und/oder therapeutischen Behandlung von unerwünschten körperlichen und seelischen Zuständen, insbesondere von somatischen, psychosomatischen und psychischen Erkrankungen wie beispielsweise Entzündungsvorgängen, die durch gesteigerte Leukotrienbildung, Leukozytenelastase- oder Plasminaktivität hervorgerufen werden zu verwenden. Die

vorgenannten Erkrankungen sind beispielsweise entzündliche Gelenkerkrankungen, epidermale Läsionen, allergisches und chronisches Asthma, Endotoxinschock, entzündliche Darmerkrankungen, chronische Hepatitis, Lungenemphysem, akutes Atemnotsyndrom, Schocklunge, zystische Fibrose, chronische Bronchitis, Glomerulonephritis und rheumatische Arthritis sowie spezielle Tumore und Tumormetastasen.

Die DE-A 44 45 728 beschreibt die Verwendung von reiner Boswellinsäure, physiologisch annehmbarer Salze davon, Derivate davon oder Salze der Derivate sowie von Boswellinsäure-enthaltenden pflanzlichen Zubereitungen zur Behandlung von Hirntumoren.

Die DE-A 44 44 288 und die dazu äquivalente EP-B 0 796 103 offenbaren, daß Weihrauch, Weihrauchextrakte, in Weihrauch enthaltene Substanzen, ihre physiologisch annehmbaren Salze, ihre Derivate und deren physiologischen Salze, reine Boswelliasäure, ein physiologisch annehmbares Salz, ein Derivat und ein Salz des Derivats bei der Behandlung der Alzheimer-Krankheit eingesetzt werden können.

In einer anhängigen älteren Patentanmeldung der Anmelderin ist die Verwendung von Weihrauch, Weihrauchextrakten, in Weihrauch enthaltenen Substanzen, ihren physiologisch annehmbaren Salzen, ihren Derivaten und deren physiologisch annehmbaren Salzen, reiner Boswellinsäure, einem physiologisch annehmbaren Salz der Boswellinsäure, einem Derivat der Boswellinsäure, einem Salz eines Derivats der Boswellinsäure oder einer Boswellinsäure-enthaltenden pflanzlichen Zubereitung zur Herstellung eines Arzneimittels zur prophylaktischen und/oder therapeutischen Behandlung von zerebraler Ischämie offenbart. In einer weiteren anhängigen älteren Patentanmeldung der Anmelderin ist die Verwendung der vorgenannten Substanzen zur Behandlung von Schädel/Hirntrauma offenbart.

Obwohl, wie oben dargestellt, Weihrauch sowie Weihrauchextrakte als traditionelle Naturheilmittel oder als Arzneimittel zur Behandlung von unterschiedlichen seelischen und körperlichen Zuständen bekannt sind, kann diesem Stand der Technik keine Angabe über die am Zielorgan (Wirkort) vorhandene Verfügbarkeit der darin enthaltenen wirksamen Substanzen entnommen werden. Gerade bei der Prophylaxe und/oder der Behandlung von Krankheiten, die das Gehirn betreffen ist diese sogenannte Bioverfügbarkeit von besonderer Bedeutung. Ein effektiver Wirkstoff sollte nämlich in der Lage sein die Blut/Hirnschranke zu durchdringen, was zu einer Wirkungssteigerung bei gleicher oder

geringerer Dosierung des Arzneimittels führen kann. Darüber hinaus muß auch eine ausreichende Resorption im Darm erfolgen.

Aufgabe der Erfindung ist es deshalb, ein Arzneimittel zur Verfügung zu stellen, das eine hohe Bioverfügbarkeit am Zielorgan besitzt und deshalb zur verbesserten Behandlung von zerebraler Ischämie, Schädel/Hirntrauma und/oder Alzheimer-Krankheit eingesetzt werden kann.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß diese Aufgabe durch den Gegenstand der Patentansprüche gelöst wird. Demnach können die vorgenannten Vorteile durch die Verwendung der Hydrierungsprodukte von Weihrauch (Olibanum), dessen hydrierten Inhaltsstoffen sowie physiologisch annehmbaren Salzen und Derivaten davon und von hydrierten Weihrauchextrakten zur Herstellung eines Arzneimittels erreicht werden.

Erfindungsgemäß wurde gefunden, daß die Hydrierungsprodukte des Weihrauchs sehr gut resorbiert werden und die Blut/Hirn-Schranke ausreichend durchdringen können, so daß eine ausreichende Konzentration der Wirkstoffe im Zielorgan erreicht werden kann, wobei die Aktivität der Produkte im wesentlichen erhalten bleibt, vorteilhafterweise sogar verbessert wird.

Zur Herstellung eines erfindungsgemäßen Arzneimittels zur prophylaktischen und/oder therapeutischen Behandlung von zerebraler Ischämie, Schädel/Hirntrauma und/oder Alzheimer-Krankheit sind die Hydrierungsprodukte von Weihrauch, seiner Inhaltsstoffe sowie die physiologisch annehmbaren Salze und Derivate dieser Hydrierungsprodukte, aber auch hydrierte Weihrauchextrakte geeignet.

Erfindungsgemäß geeignet sind ferner Hydrierungsprodukte von Boswellinsäure-enthaltenden pflanzlichen Extrakten, Boswellinsäure, physiologisch annehmbaren Salzen der Boswellinsäure, Derivaten der Boswellinsäure, physiologisch annehmbaren Salzen dieser Derivate, Boswellinsäure-enthaltenden pflanzlichen Zubereitungen oder Keto-Boswellinsäure-enthaltenden pflanzlichen Extrakten. Ferner geeignet sind Hydrierungsprodukte von weiteren Inhaltsstoffen des Weihrauchs, wie beispielsweise von der Tirucallensäure oder anderen triterpenoiden Verbindungen, Salzen oder Derivaten davon sowie von pflanzlichen Extrakten, die diese Verbindungen enthalten.

Erfindungsgemäß geeignet sind weiterhin die Hydrierungsprodukte von Acetyl-11-keto- β -boswellinsäure, 11-Keto- β -boswellinsäure oder β -Boswellinsäure, wobei letztere geringe Mengen an α - oder γ -Boswellinsäure enthalten kann. Weiterhin erfindungsgemäß geeignet sind Hydrierungsprodukte von β -Boswellinsäureacetat, β -Boswellinsäureformiat, β -Boswellinsäuremethylester, Acetyl- β -boswellinsäure, aber auch von den Boswellinsäuren und Derivaten der Boswellinsäuren die in der DE-A 42 01 903 beschrieben sind, auf die insoweit Bezug genommen wird.

Boswellinsäuren, insbesondere β -Boswellinsäure, können auf an sich bekannte Art und Weise aus Boswellinsäure-enthaltenden Pflanzen gewonnen werden, insbesondere aus *Boswellia serrata*. Andere geeignete Boswelliaarten sind *Boswellia papyrifera*, *Boswellia frereana*, *Boswellia carteri*, *Boswellia thurifera* oder *Boswellia glabra*, allerdings können auch andere Vertreter der *Boswellia*-Familie verwendet werden.

Als erfindungsgemäße Hydrierungsprodukte können Dihydroboswellinsäuren, ihre physiologisch annehmbaren Salze, Derivate davon sowie physiologische Salze der Derivate, insbesondere β -Dihydroboswellinsäureacetat, β -Dihydroboswellinsäureformiat, β -Dihydroboswellinsäuremethylester, Acetyl- β -dihydroboswellinsäure, α -Dihydroboswellinsäure, Acetyl- α -dihydroboswellinsäure und Formyl- α -dihydroboswellinsäure verwendet werden.

Erfindungsgemäß geeignet sind ebenso Keto-Dihydroboswellinsäuren, ihre physiologisch annehmbaren Salze, Derivate davon sowie physiologische Salze der Derivate, insbesondere Acetyl-11-keto- β -dihydroboswellinsäure, 11-Keto- β -dihydroboswellinsäure oder Formyl-11-keto- β -dihydroboswellinsäure.

Die erfindungsgemäß verwendbaren Verbindungen sind durch Hydrierung, vorzugsweise durch katalytische Hydrierung erhältlich. Die Hydrierung dieser Verbindungen wird in einer dem Fachmann bekannter Weise durchgeführt, vorzugsweise so, daß das Grundgerüst der Verbindung selektiv hydriert wird. Ein solches Verfahren ist beispielsweise in der WO 02/15916 beschrieben.

Zur Herstellung des erfindungsgemäßen Arzneimittels kann weiterhin ein hydrierter Pflanzenextrakt, der aus Weihrauch, beispielsweise durch ethanolische Extraktion, gewonnen wird, eingesetzt werden.

Der erfindungsgemäß verwendete Weihrauch bzw. die erfindungsgemäß verwendeten Weihrauchextrakte (z.B. Salai Guggal) enthalten insbesondere β -Boswellinsäure und/oder Acetyl- β -boswellinsäure und/oder Acetyl-11-keto- β -boswellinsäure und/oder 11-Keto- β -boswellinsäure.

Als erfindungsgemäße physiologisch annehmbare Salze werden insbesondere die Natrium-, Kalium-, Ammonium- und Calciumsalze der oben genannten Verbindungen verstanden. Als Derivate werden insbesondere solche C_1 - C_6 -Alkylester der Dihydroboswellinsäure verstanden, bei denen die Carboxylgruppe der Dihydroboswellinsäure mit einem entsprechenden Alkohol verestert wurde. Solche Dihydroboswellinsäurealkylester sind beispielsweise der Methylester, Ethylester, *n*-Propylester, *iso*-Propylester, *n*-Butylester, *iso*-Butylester und *tert.*-Butylester der. Es ist ebenfalls möglich, daß die Hydroxylgruppe der Dihydroboswellinsäure mit einer physiologisch verträglichen Carbonsäure verestert wird, z.B. mit einer C_1 - bis C_{20} -, insbesondere mit einer C_1 - C_6 -Carbonsäure, insbesondere mit Ameisensäure oder Essigsäure.

=

Pflanzliche Zubereitungen, die zur Herstellung der erfindungsgemäßen Hydrierungsprodukte eingesetzt werden können, sind kommerziell erhältlich, beispielsweise von der Firma Ayurvedica, Pöcking, beispielsweise unter der Bezeichnung H15. Hierbei handelt es sich um einen lipophilen Extrakt aus *Boswellia serrata*, der als Wirkstoff einen Trockenextrakt aus Olibanum enthält. Das Produkt ist als Tablette bzw. als Granulat erhältlich. Ausweislich der DE-A 44 44 288 enthält eine Tablette 400 mg Trockenextrakt aus Olibanum (4,2-5,9:1), Auszugsmittel: Chloroform/Methanol. 1 g Granulat enthält 500 mg Trockenextrakt aus Olibanum (4,2-5,9:1), Auszugsmittel Chloroform/Methanol.

Erfindungsgemäß können allerdings auch Hydrierungsprodukte von anderen Zubereitungen mit Weihrauchextrakt verwendet werden, insbesondere können erfindungsgemäß auch Hydrierungsprodukte synthetisch hergestellter oder auf natürliche Art und Weise gewonnener Inhaltsstoffe des Weihrauchs, insbesondere Acetyl-11-keto- β -boswellinsäure und/oder 11-Keto- β -boswellinsäure und/oder β -Boswellinsäure, gegebenenfalls im Gemisch mit α - und/oder γ -Boswellinsäure und/oder ein oder mehrere der erfindungsgemäß bevorzugt verwendeten Derivate der Boswellinsäure, wie vorstehend beschrieben, zur Herstellung des Arzneimittels verwendet werden.

Erfindungsgemäß geeignete Wirkstoffe und Wirkstoffzusammensetzungen, die zur Herstellung der erfindungsgemäßen Arzneimittel verwendet werden können, sind beispielsweise in der WO 02/15916 beschrieben, auf die insoweit Bezug genommen wird.

Erfindungsgemäß kann das Arzneimittel zusätzlich zu den hier definierten, auf Weihrauch basierenden Wirkstoffen noch weitere Wirkstoffe, insbesondere weitere pflanzliche Wirkstoffe, enthalten.

Da der hydrierte Weihrauchextrakt und insbesondere die hydrierte Boswellinsäure bzw. deren Derivate und Salze eine sehr geringe Toxizität aufweisen, ist ihre Verträglichkeit in der Regel gut. Ihre Dosierung kann in Abhängigkeit von der Schwere der zu behandelnden Erkrankung sowie weiteren Faktoren wie der Dauer der Erkrankung, möglichen bekannten Unverträglichkeiten des Patienten, dem Allgemeinzustand des Patienten, etc. von dem behandelnden Arzt leicht gewählt werden. Das Arzneimittel kann erfindungsgemäß derart formuliert sein, daß es in Einheitsdosen vorliegt, die ein- oder mehrmals täglich, insbesondere ein- bis viermal täglich verabreicht werden können.

Erfindungsgemäß können die Arzneimittel in an sich bekannter Art und Weise für übliche Verabreichungswege formuliert werden, beispielsweise als orale, parenterale, rektale, intranasale, intrakraniale oder intrathekale Verabreichungen. Es ist auch möglich, daß die Formulierungen für die Inhalation oder Insufflation ausgestaltet sind.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können beispielsweise in fester, halbfester oder flüssiger Form vorliegen. Beispielsweise können sie in Form von Tabletten, Granulaten oder Kapseln formuliert sein, die neben dem Wirkstoff bzw. dem Wirkstoffextrakt auch pharmazeutisch verträgliche Zusatzstoffe, wie Bindemittel, Füllstoffe, Schmier-, Spreng- oder gegebenenfalls Benetzungsmittel beinhalten, und die beschichtet sein können. Weiterhin können die Arzneimittel, in einer dem Fachmann bekannter Weise, als flüssige Zubereitungen für die orale Verabreichung (z.B. als wäßrige oder ölige Lösungen, Sirupe, Elixiere, Emulsionen oder Suspensionen) vorliegen. Erfindungsgemäße Arzneimittel können auch als Zubereitungen für die Injektion, insbesondere für die intravenöse, intramuskuläre, subkutane, intrathekale oder intrakraniale Injektion, in an sich bekannter Art und Weise formuliert sein. Diese Zubereitungen können geeigneterweise in der Einheitsdosisform wie Ampullen oder in Mehrfachdosisbehältern vorliegen. Weiterhin können die erfindungsgemäßen Arzneimittel auch als Suspensionen, Lösungen oder Emulsionen in öligen oder wäßrigen Trägern in einer dem Fachmann bekannter Weise zubereitet sein. Als

intranasale Arzneimittel können flüssige Sprays, Nasentropfen oder Schnupfpulver genannt werden. Weiterhin kann die Verabreichung durch Inhalation erfolgen, wobei das Arzneimittel beispielsweise als Aerosolspray zur Verfügung gestellt wird.

Beispiele für geeignete Formulierungen und Verfahren zu deren Herstellung finden sich in der DE-A 44 44 288 und der DE-A 44 45 728, auf die insoweit vollinhaltlich Bezug genommen wird. Insbesondere wird auf die Beispiele aus der DE-A 44 44 288 Bezug genommen. Erfindungsgemäß können die Arzneimittel in entsprechender Art und Weise formuliert werden.

KeyNeurotek AG

Patentansprüche:

1. Verwendung der Hydrierungsprodukte von Weihrauch (Olibanum), dessen Inhaltsstoffen und deren physiologisch annehmbaren Salze und Derivaten davon und von hydrierten Weihrauchextrakten zur Herstellung eines Arzneimittels zur prophylaktischen und/oder therapeutischen Behandlung von zerebraler Ischämie, Schädel/Hirntrauma und/oder Alzheimer-Krankheit.
2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei das Arzneimittel zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Alzheimer-Krankheit eingesetzt wird.
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Hydrierungsprodukt eines Boswellinsäure-enthaltenden pflanzlichen Extrakts verwendet wird.
4. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß ein hydriertes Extrakt aus dem Harz von *Boswellia serrata* zur Herstellung des Arzneimittels eingesetzt wird.
5. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Hydrierungsprodukt von Boswellinsäure, eines physiologisch annehmbaren Salzes der Boswellinsäure, eines Derivats davon, eines Salzes eines Derivats der Boswellinsäure oder einer Boswellinsäure-enthaltenden pflanzlichen Zubereitung verwendet wird.
6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei das Hydrierungsprodukt Dihydroboswellinsäure ist.
7. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Hydrierungsprodukt ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus β -Dihydroboswellinsäureacetat, β -Dihydroboswellinsäureformiat, β -Dihydroboswellinsäuremethylester, Acetyl- β -dihydroboswellinsäure, α -Dihydroboswellinsäure, Acetyl- α -dihydroboswellinsäure und Formyl- α -dihydroboswellinsäure.

8. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß eine Keto-Dihydroboswellinsäure, insbesondere Acetyl-11-keto- β -dihydroboswellinsäure, 11-Keto- β -dihydroboswellinsäure oder Formyl-11-keto- β -dihydroboswellinsäure, ein physiologisch annehmbares Salz einer Keto-Dihydroboswellinsäure, ein Derivat einer Keto-Dihydroboswellinsäure, ein Salz eines Derivats einer Keto-Dihydroboswellinsäure oder eine hydrierter Keto-Boswellinsäure-enthaltender pflanzlicher Extrakt für die Herstellung des Arzneimittels verwendet wird.
9. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß ein Hydrierungsprodukt von Tirucallensäure, ihr Salz oder ein Derivat davon oder ein hydrierter Tirucallensäure-enthaltender pflanzlicher Extrakt für die Herstellung des Arzneimittels verwendet wird.
10. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Arzneimittel für die intraperitoneale, orale, bucale, rektale, intramuskuläre, topische, subkutane, intraartikuläre, intravenöse, intrathekale oder intrakraniale Verabreichung ausgestaltet ist.
11. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Arzneimittel als Tablette oder Lösung vorliegt.
12. Mittel zur prophylaktischen und/oder therapeutischen Behandlung von zerebraler Ischämie, Schädel/Hirntrauma und/oder Alzheimer-Krankheit, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Hydrierungsprodukt aus einem der Ansprüche 1-9 enthält.

KeyNeurotek AG

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft die Verwendung der Hydrierungsprodukte von Weihrauch (Olibanum), dessen hydrierten Inhaltsstoffen sowie physiologisch annehmbaren Salzen und Derivaten davon sowie von hydrierten Weihrauchextrakten zur Herstellung eines Arzneimittels zur prophylaktischen und/oder therapeutischen Behandlung von zerebraler Ischämie, Schädel/Hirntrauma und/oder Alzheimer-Krankheit.